

氏名	柳 田 満 廣		
学位(専攻分野)	博 士(薬 学)		
学位授与番号	博 甲 第 1157 号		
学位授与の日付	平成 5 年 3 月 28 日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文題目	神経成長因子の抗体産生促進作用に関する研究 ーアスコルビン酸 2-グルコシドとの相乗効果のメカニズムー		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 田坂 賢二	教授 蒔田 政見
	教授 中島 利勝	教授 丹羽 皓二	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

神経-免疫クロストークの重要性が認識されつつある。本研究では神経系の重要な栄養因子のひとつである神経成長因子 (NGF) の免疫系への関与を明らかにする目的で、マウス脾細胞の抗原特異的 invitro 抗体産生応答に対する NGF の作用を調べた。本細胞の抗体産生応答には細胞内アスコルビン産 (AsA) 濃度が重要であることが示されている。AsA 供給源として山本らが開発した新規安定型 AsA 誘導体であるアスコルビン酸 2-グルコシド (AA-2G) を用いその存在および非存在下での NGF の効果について検討した。

マウス脾細胞抗 SRBC (ヒツジ赤血球: T細胞依存性抗原) 抗体産生応答に対して、NGF は単独では殆ど無影響であったが、AA-2G と併用すると相乗的に働き顕著に促進した。この相乗効果は、T細胞を除去した脾細胞培養系においても認められた。更に、本相乗作用における AA-2G の作用本体は、脾細胞の培養系でこのものから生成する AsA であること、又、他の還元剤や抗酸化剤では AA-2G の作用は置き換えられないことを示した。フローサイトメトリー解析によって、AA-2G は NGF レセプター発現 B細胞数を増加させることが判明し、これによって NGF と AA-2G の相乗効果が発揮されることが示唆された。以上、リンパ球に AsA が供給される場合、NGF は B細胞に働いて、抗原特異的抗体産生を促進することが明らかとなり、NGF と AsA が神経・免疫のクロストークに関わる因子である可能性が示された。又、T細胞からの介助因子なしでは抗 SRBC 抗体産生は誘起されないが、T細胞を除去した脾細胞培養系でも AA-2G と NGF の顕著な相乗作用が認められたことは、両者の存在が T細胞由来の介助因子の働きを代替できる可能性を示すものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

最近、神経-免疫相互対話の重要性が認識され、またその分子機構が明らかにされつつある。本研究は、神経系の重要な栄養因子の一つである神経成長因子（NGF）の免疫系への関与を明らかにする目的で、マウス脾細胞抗原特異的抗体産生系（抗SRBCPFC）応答を用い検討したものである。その結果、NGFはこの系に対し単独では微弱な作用しか示さないが、先に山本らが開発した安定型アスコルビン酸（AA-2G）が存在すると極めて顕著な相乗効果を発揮することを認めた。そしてこの機作として、AA-2G から遊離したアスコルビン酸（AsA）がB細胞に働いてNGF受容体を増加させ、その結果、抗体産生が促進されたものであることを明らかにした。また、NGFの相乗効果は2-メルカプトエタノール、SODやMannitolのような抗体産生促進物質に対しては認められず、AsAに対して特異的であること、一方AAとNGFとの間で観察される相乗効果は、AsAと他の増殖因子、EGF、aFGF、bFGFやinterleukins、(IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-5, IL-6等)の間では認められず、AsAとNGFに極めて特異的な現象であることを明らかにした。また、本研究は、抗SRBC抗体応答は、通常T細胞からの介助因子なしでは誘起されないが、T細胞を除去した脾細胞、あるいはnudeマウス脾細胞においてもNGFとAsAの相乗効果が認められることから、両者、あるいはどちらか一方には、T細胞代替因子としての活性のあることを示唆した。

以上のように、本論文は神経系細胞が産生・分泌し、神経細胞の増殖、分化生存維持にとって極めて重要であることが指摘されているNGFが、ビタミンの一つであるアスコルビン酸と共同して免疫細胞であるB細胞に働き、免疫応答を制御していることを示した。このように、NGFが神経・免疫の相互対話に係わる因子であり、生体防御機構にかかわることを明らかにし、またそのメカニズムの一端を示した意義は大きい。

従って、本研究は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。